停留睾丸の内分泌学的研究

第 2 報 思春期前後の停留睾丸症例における

androgen biosynthesis (in vitro) の検討

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 公 平 昭 男
(主任: 高井 修道教授)

ENDOCRINOLOGICAL STUDIES ON CRYPTORCHIDISM

Part 2. Reference of Androgens Biosynthesis of Testes, Especially in Human Cryptorchidism.

Teruo Kohdaira

Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan

(Director: Prof. Dr. Shudo Takai)

In the first report the author stated that androgens biosynthesis of various testicular tissues could be compared each other by using 30 mg testicular biopsy specimen.

This article is based on the result of androgens biosynthesis on human cryptorchidism.

Summaries are as follows:

1. The ability of undescended testes to convert progesterone- 7α - ^3H to 17α -hydroxyprogesterone, $^4\Delta$ -androstenedione and testosterone was compared with that of contralateral intrascrotal testes.

It was noted that the testosterone conversion rate of cryptorchid testes in under 4, 5-10, 11-13 and adult age group were $0.66 \pm 0.48\%$ (N=4), $1.15 \pm 1.20\%$ (N=8), $6.44 \pm 3.18\%$ (N=3) and $7.9 \pm 2.2\%$ (N=3), respectively. On the other hand, the conversion rate of the contralateral intrascrotal testes in the above mentioned age groups were $0.43 \pm 0.02\%$ (N=2), $5.05 \pm 3.73\%$ (N=5), $17.00 \pm 0.00\%$ (N=1) and $19.30 \pm 0.00\%$ (N=1), respectively.

It was clearly demonstrated that the great difference of conversion rate began at the age of 5.

2. During the prepubertal ages, it was strongly suggested that the normal subjects was higher than that of contralateral intrascrotal testes of cryptorchid patients.

3. From the results mentioned above it was proved that testicular interstitial function at pre-pubertal stage was not silent, but actually active.

4. Nowadays, it is generally supported that spermatogenesis depends upon androgen concentration in testicular tissue and FSH does not play a main role in spermatogenesis.

It was suggested that the decrease of testosterone formation in testicular tissue could be a main cause of infertility of the patients with undescended testes.

はじめに

すでに第 1 報で述べた如く, 睾丸組織中の androgen 生合成能の検索において検体組織の微量化に成功し, その結果睾丸生検組織を使用し androgen 生合成能の in vitro における追跡が可能であると報告した¹⁾. 従来, ヒト停留睾丸の間質細胞機能は正常であると考えられていたが, このたび本実験法を適応し間質細胞機能を検討し

た結果, 興味ある知見をえたので報告する.

対 象

対象は 2 歳より 25 歳までの片側性停留睾丸症例において停留側睾丸 18, 反対側陰嚢内睾丸 9, 正常とみなした睾丸 6, 計 33 睾丸である. 程度は昼間²⁾ (昼間, 1959) の分類によれば全例 II ~ III 度である. これらの症例はすべて今回治療をうけるまで他医でホルモン剤の投与及び

表 1 Materials

Age	Undescended testes	Contralateral intrascotal T.	Normal T.
2W			1
2Y	1		2
3			
4	3	2	
5	1	1	1
6	2	1	1
7	1	1	
8	2	1	
9	1	1	
10	1		
11	1		
12	1		1
13	1	1	
21	1		
22	1	1	
23	1		
25			1
	18	9	6
Total		33	

手術的治療をうけていないものである。また他に明らかな身体異常、例えば脳性麻痺、脊椎破裂、尿道下裂、鎖肛、Prader-Willi 症候群その他の奇形症候群及び染色体異常を合併せず、かつ成人例においては二次性徴の正常とみられる単純性ともいべき停留睪丸症例である。また術前に最底 5 回以上触診の機会を有し移動性睪丸を除外した。なお、正常とみなした睪丸は、軽度の睪丸外傷、及び陰嚢水腫などの比較的正常に近いと思われる睪丸組織を採取し対照とした(表 1)。

測定法

睪丸固定術時、採取する睪丸組織は 30mg に統一し、-20℃にて冷凍保存した。基質は、progesterone-7α-³H (9.6mCi/mM) 1.0μCi, incubation 時間 60 分の条件下で progesterone (Prog) より testosterone (T.) までの steroid 変換生成率を検索した。

測定法の詳細は、第 1 報¹⁾に記載したので省略する。

結果

結果は、基質である Prog. より最終産物である T. にいたる各生成物への変換率で表現し、T. の生成変換率

図 1 The Metabolic Pathway of Androgens in Testis

をもつて基質より T. までの経路の酵素活性の総括的評価とみなした(図 1)。

停留側睪丸及び反対側陰嚢内睪丸における各生成物の変換率は表 2、3 のとうりである。

これから各年齢群別に T. 生成率をみると、0～4 歳では停留側睪丸 0.66±0.48 (SD) %, 反対側陰嚢内睪丸 0.43±0.02 (SD) % と共に 1 % 以下で本実験法より解釈すると T. の生成はみられず従つて停留側睪丸と反対側陰嚢内睪丸の T. 生合成能に差を有していないとみてよい。

5～10 歳では、停留側睪丸では 1.15±1.20 (SD) %, 反対側陰嚢内睪丸では 5.05±3.75 (SD) % と停留側睪丸ではほとんど、T. 生成はないが、陰嚢内睪丸では明らかな T. 生成の上昇がみられた。11～13 歳では、停留側睪丸 6.44±3.18 (SD) %, 反対側陰嚢内睪丸 17.00±0.0 (SD) % と、双方共 T. 生成は急速に増加する。成人例では、停留側睪丸 7.9±2.2 (SD) %, 反対側陰嚢内睪丸は、19.30±0.0 (SD) % で成人に至つても停留側睪丸は依然として陰嚢内睪丸に比べ T. 生成は低下している(表 2、3、4、図 2)。

さて、本論文で扱う正常例とは先にのべたごとく軽度陰嚢水腫症例、睪丸奇形腫における反対側睪丸など全く正常とはいえない睪丸であるが、しかしながら停留側睪丸及びその他の病的睪丸と比較した場合にはこの正常とみなした睪丸はより真の正常睪丸に近い機能であろうと解釈して、軽度陰嚢水腫症例及び睪丸奇形腫の反対側睪丸などを停留側睪丸における T. 生合成能の検索の対照とみなした。

その結果、反対側陰嚢内辜丸では0—4歳までは0.66±0.48 (SD) %であり、5歳3.43%, 6歳1.87%, 7歳5.43%, 8歳2.43%と、5歳より8歳の間において T. 生成能は存在するがその生成率は低く9歳にいたつてはじめて12.1%へ上昇がみられた。一方、正常例では、5歳では反対側陰嚢内と同様に2.6%と低い、6歳で

はすでに、13.6%に上昇がみられた。

正常例の生後2週及び2歳の2例共、それぞれ、18.4%, 18.6%と著明な T. 生成の増加がみられた。これについては、反対側陰嚢内辜丸に対応すべき症例がないので比較はさしひかえたいが、いずれにしても反対側陰嚢内辜丸における T. 生成は正常例と比較して T. 生成の

表2 Androgens Formation From Progesterone in Undescended Testes

Age	Progesterone	17- PRO	A' dione	Testosterone	16- PRO	20- DHP
2	56.3	1.72	0.83	1.32	—	0.44
4	59.3	0.18	7.30	0.12	—	0.31
	58.7	0.17	6.22	0.29	1.32	1.58
	45.4	0.45	6.73	0.96	0.88	2.32
5	59.6	0.22	6.20	0.40	0.49	0.88
6	61.3	0.22	5.32	0.73	1.01	2.01
	66.1	0.23	4.60	0.58	1.21	1.66
7	41.8	1.94	4.43	2.89	1.60	4.51
8	41.5	0.18	6.68	0.22	1.32	0.44
	43.7	0.30	7.02	0.53	1.60	—
9	27.0	10.10	3.02	3.50	21.6	—
10	56.9	0.21	7.34	0.36	0.53	1.35
11	46.5	7.50	1.87	6.51	3.21	1.56
12	54.7	2.73	3.92	2.50	—	1.81
13	6.3	15.3	2.86	10.3	34.6	—
21	4.59	9.42	4.62	10.3	—	17.3
22	11.3	15.8	8.65	4.9	14.2	0.0
23	1.64	14.8	7.44	8.35	—	24.4

(Percent of conversion)

表3 Androgens Formation from Progesterone in Contralateral Intrascrotal Testes

Age	Progesterone	17- PRO	A' dione	Testosterone	16- PRO	20- DHP
4	59.8	0.20	5.80	0.41	0.98	1.78
	53.7	0.20	6.01	0.45	0.62	0.69
5	63.6	0.25	6.36	3.43	1.67	1.49
6	40.9	4.86	0.60	1.87	—	7.57
7	43.9	3.89	2.43	5.43	2.91	5.62
8	42.8	3.10	3.72	2.43	3.00	0.0
9	9.82	20.1	2.31	12.1	8.9	0.0
13	3.80	10.6	2.14	17.0	32.1	0.0
22	6.30	6.8	1.53	19.3	40.3	0.0

(Percent of conversion)

表4 Testosterone Formation in Cryptorchidism

Age	Undescended testes	Intrascrotal testes
0-4 y	0.66 ± 0.48 % (N=4)	0.43 ± 0.02 % (N=2)
5-10	1.15 ± 1.20 % (N=8)	5.05 ± 3.73 % (N=2)
(0-10)	0.99 ± 1.04 % (N=12)	3.73 ± 3.78 % (N=7)
11-13	6.44 ± 3.18 % (N=3)	17.00 ± 0.00 % (N=1)
Adult	7.9 ± 2.2 % (N=3)	19.30 ± 0.00 % (N=1)

(% of conversion)

低下が存在する事が強く推測された(表5)。

考 按

(1) 現在における停留辜丸の考え方

停留辜丸は泌尿器科領域において頻度の高い疾患の1つである事は今さらいうまでもない。そのため多くの研究者による様々の業績がみられる。

ここで現在の本症に対する考え方、治療の問題点についてのべてみたい。現在まで主として次の3点について研究がなされている。

a) 本症の精細管における変化(精細胞の分化遅延、精細管の硝子化、線維化、基底膜の肥厚など)を中心とした病理組織学的研究では多くの報告がみられる。

停留側辜丸と反対側陰嚢内辜丸との組織学上の差の開始時期としては、すでに2歳(Cooper, 1929)³⁾、あるいは3歳(Hecker et al, 1967)⁴⁾から停留側が未熟とする報告から6, 7歳(Nelson, 1951)⁵⁾、(Robinson et Engle, 1954)⁶⁾、(Hinman, 1955)⁷⁾、10歳(Sniffen, 1952)⁸⁾、(Hand, 1957)⁹⁾、(Schwartz et al, 1956)¹⁰⁾、あるいは思春期まで差を認めないとする報告(Wangensteen, 1927)¹¹⁾、(Rea, 1942)¹²⁾まで様々である。

ここで注意すべき事は、この開始年齢は反対側陰嚢内辜丸との比較からの結果であり正常辜丸との比較ではない。従つて、この両者間の差を生ずる時期までの停留

図2 Testosterone Formation in Cryptorchidism

側辜丸がはたして正常に発育したかどうか問題である。つまり停留側と反対側陰嚢内辜丸の精細管に組織学上の差が生ずる以前は正常とみなしてよいかという問題がある。

b) 停留側辜丸の変化を最少限の状態におさえるためには辜丸固定術を何歳に適応すべきかが最大の問題であり一般には、自然下降の頻度が低下し下降の頻度が固定化する3歳から、組織学的に反対側陰嚢内辜丸との間に精細管所見上に差が生じはじめるという5歳の間に手術をするべきであるという考え方が有力(大田黒, 1968)¹³⁾であるが、この手術時期の決定については現在なお多くの問題点が残されている。しかしながら、現時点では判断すべき基準がこれ以上存在しないためともいえる。

この考え方は停留側辜丸そのものが直接妊孕力の低下

表5 Androgens Formation in Normal Cases

	PROG.	17 PROG.	A' ndro	Testosterone	20-DHP	16-P
2 W	9.32	28.7	8.92	18.4	2.23	
2 yrs.	7.30	23.9	8.9	18.6	19.8	
5	39.7	1.6	27.0	2.6	1.0	
6	8.29	30.3	0.51	13.6	14.3	
12	1.32	24.8	9.64	12.8	5.50	
25	6.15	22.2	11.4	19.1		

(Percent of conversion)

に関与するという考え方にたつている。実際には、片側性停留睾丸症例の精液所見すなわち、妊孕力の可能性はより機能のよい反対側陰嚢内睾丸の妊孕力に依存するもので、停留側睾丸の精子形成能それ自身を直接反映しているとは思えない。

さらに、一定の時期に睾丸固定術を施行した場合とそうでない場合の睾丸組織学上の差異について現在十分納得できるだけの結果はでていない。

そして、片側性停留睾丸症例においても50~60%は不妊であるという事実は(後述)、反対側陰嚢内睾丸の精子形成能をも再検討を要する問題である。

c) human Chorionic Gonadotropin (h.C.G.) と睾丸下降及び造精機能に関する研究は本邦においても和久¹⁴⁾(和久, 1957) らにより報告されている。

睾丸下降については、妊婦尿よりの抽出物質が猿の睾丸下降に効果があるという1932年の Engle¹⁵⁾ の論文に根拠を求め、その臨床的有效性から h.C.G. の投与が施行されてきている。しかし h.C.G. 投与によるヒト停留睾丸の下降については、評価はまちまちであり、また精子形成促進については悲観的な報告が大部分である。むしろ大量の h.C.G. 投与により精細胞分化の抑制作用がおこるという意見もみられる (Chamy, 1960)¹⁶⁾。

近年、精子形成能と睾丸間質細胞機能とが極めて密接な関連を有している事が明らかにされつつあるが、本症においても従来のごとく単に精子形成能の探求にとどまらず、内分泌学的側面、すなわち睾丸間質細胞機能の解明がなされなければならない。

このように、いまだ本症の病態、治療について確立された見解はなく現在行き詰った状態にあるといつて過言ではない。

(2) 停留睾丸における間質細胞機能研究の変遷

本症の間質細胞は、病理学的に正常と思われ、二次性徴も正常であることから従来本症は、内分泌学的には異常は存在しないとされてきた (Wilkins, 1955)¹⁷⁾, (Daniel, 1969)¹⁸⁾, (Williams, 1974)¹⁹⁾。

しかし内分泌学的に異常を指摘している報告も少数散見される。1934年、Nelson²⁰⁾ は、ラットを用いて実験的に停留化させた結果、精囊腺重量の減少をみたのとべている。1937年、Hanes²¹⁾ は、cryptorchid pig を用い bioassay により androgen が正常より50%も減少しているのとべている。1949年、Engberg²²⁾ は、同様に bioassay によりヒトの停留睾丸症例では正常例と去勢例の中間の値を示すのとべている。しかし、これらは bioassay で

あり正しく評価されているかはなほ疑問である。

尿中 17-oxosteroid が、1940~1950年代から測定可能になり多数測定されるようになったが本症においては、17-oxosteroid 値は正常であり、成人例でかつ両側性の症例で時に減少がみられるという程度であつた。17-oxosteroid は、2/3が副腎由来でありこれも正しい機能を反映しているとはいえない。

一方、組織化学的には Mancini²³⁾ (1965) は cytochrome oxidase, succinic dehydrogenase 及び leucyl aminopeptidase について検討しているが、本症の間質細胞については正常との間に差を見出していない。Baillie²⁴⁾ (1966) は、 Δ^5 -3 β -hydroxysteroid dehydrogenase について検討し、13歳以上の本症では正常と同じ pattern を示すのとべている。また落合²⁵⁾ (1965) 及び、Sengoku²⁶⁾ (1967) は小児期では LDH, DPN-P の活性が認められ ALP, ACP は陰性であつたという。また思春期後の間質細胞の酵素活性は良好で陰嚢内睾丸と変化しないのとべている。組織化学的变化の判定は多分に主観的な要素が入ると思われるが、要するに従来の報告は正常と比較し大きな変化を認めていない。

電顕学的には、1966年 Roland²⁸⁾ は10—12歳では反対側陰嚢内睾丸には滑面小胞体に富む Leydig 細胞が存在するのに対し停留側睾丸にはわずかし存在しないのとべている。1973年 Hadziselimovic²⁷⁾ は、本症の間質には、2歳から collagen fiber が多数存在するのとべている。また近藤²⁹⁾ (1962) も、電顕学的に間質の collagen fiber の出現をみとめているが、電顕学的に間質細胞に言及した論文は少い。更に本症については電顕学的研究は少い。

1960年代より radioisotope を用いた測定法の進歩により内分泌学においても発展がみられた。その1つは competitive protein binding assay (C.P.B) である。C.P.B. を用いての血中 T. の測定が開始された (Frasier, 1969)²⁹⁾, (Wieland, 1970)³⁰⁾, (丹田, 1971)³¹⁾。(穂坂ら, 1972)³²⁾。

しかし C.P.B. においては従来の方法に比較しはるかにその特異性、精度においてまさつたものの小児、婦人の血中 T. 値50ng/dl 以下の精度については問題があつた。

1970年になつて radioimmunoassay (R.I.A) の進歩によりさらに精度のよい血中 T. が測定されるようになった (穂坂ら, 1973)³³⁾, (今野ら, 1974)³⁴⁾。これらの研究手段は、睾丸間質細胞機能を解明するためには必須の

ものであるが、先にのべたごとくその手段の進歩は極く近年のことであり停留睾丸症例に適応された報告はいまだ散見する程度である (Canlorbe et al, 1974)³⁵⁾。

著者は、この R.I.A. により本症の血中 T. を測定しているが、その測定結果については次報でのべる予定である。

一方、1956年 Slaunwhite ら⁷¹⁾及び Axelrod⁷²⁾ (1965) をはじめとして追跡実験法による in vitro における androgen 生合成能の検索が可能となつた。本実験法は radioisotope により label された基質を睾丸組織の homogenate と incubation する事により睾丸組織中の steroid 生成経路に關与する酵素の存在下で基質より各生成物である steroid への生成変換をはかり、さらにその生成変換された代謝物の radioactivity を測定する事により睾丸組織中の代謝産物の種類及びその間に關与する酵素の活性を知る方法である。本実験法により停留睾丸症例における間質細胞機能を知るため第1報では本実験法における検体組織の微量化の実用化に成功した¹⁾。本実験法の詳細については第1報を参照されたい。

次に停留睾丸における in vitro の androgen 生合成能の検索の変遷についてのべる。

1961年 Huseby ら³⁶⁾は、マウスを用いて実験をおこない Δ^4 -androstenedione (Δ^4 -A' dione) より T. への変換率は正常睾丸とはほぼ同等であるとした。1967年 Ono-Imai³⁷⁾ は、ラットを用いて検討し 17α -hydroxylation, Side-chain splitting activity 及び 17α -hydrogenation は正常睾丸と大差ないと報告している。1968年 Inano ら³⁸⁾ は、ラットを用いた実験で Δ^5 - 3β -hydroxysteroid dehydrogenase activity は正常の40%に減少しているが、 17β -hydroxylase activity, Lyase activity, 20α -hydroxysteroid dehydrogenase activity 及び 17β -hydroxysteroid dehydrogenase activity は、むしろ増加しているとのべている。

一方、1973年 Abraham³⁹⁾ はラットの先天性遺伝性停留睾丸症例を用いて T. の生合成能を検討し停留側睾丸では反対側陰嚢内睾丸より低下が認められたという。

今までのべてきたように従来、本症の間質細胞機能については種々の実験法により研究されてきたが、その結果はほとんど正常であると結論されている。

また、実験的停留睾丸においても、その steroid 生合成能への影響は比較的少いという報告が大部分のようである。しかも実験的停留睾丸についての結果は、一旦、陰嚢内に下降した正常睾丸を手術的に腹部に停留化させ

たための変化であり、先天的に停留化しているヒト停留睾丸と同列に扱う事は出来ない。

その点、Abraham の報告はラットではあるが先天性遺伝性の停留睾丸症例であり、よりヒトの場合に近いと思われる。この結果では停留側睾丸に、T. の生成低下が認められ自験例の結果と一致するものである。

(3) ヒト停留睾丸症例における androgen 生合成

先にのべたごとく動物においては報告が比較的多くみられるが、実際にヒト停留睾丸について検索した報告は少い。1962年片山⁴⁰⁾は、Prog. を基質として少数例に検討をおこない生成物の減少を認めたとのべている。1969年 Hamilton⁴¹⁾ は、5～13歳の6例のヒト停留睾丸症例について検討し 3β -hydroxysteroid dehydrogenase の活性が減少する傾向にあるとのべ、これは胎生12～16カ月の胎児睾丸と同様の傾向でありこの interstitial cell deficit が停留する原因となるのではないかととのべている。また1973年吉田、大島⁴²⁾は、思春期後の3例の停留睾丸について ^{14}C -pregnenolone 及び ^{14}C - 17α -OH-P, を、基質として実験をおこない全例において 17α -hydroxylase, 3β -hydroxysteroid dehydrogenase の活性低下及び T. 生成の減少を認めたと報告した。

この様にヒト停留睾丸については少数例について散見するにすぎないが、いずれも steroid 生成低下を認めている。

自験例においては、第1報で報告したごとく生検組織での検索が可能となつたため年齢的变化について、また反対側陰嚢内睾丸についての検索も可能となつた。その結果、0～4歳においては停留側睾丸、反対側陰嚢内睾丸共に1%以下の T. 生成率であり差は認められない。しかし、5～10歳では停留側睾丸で 1.15 ± 1.20 (SD) %、反対側陰嚢内睾丸では、 5.05 ± 3.73 (SD) %と5歳を境界として両者間に T. 生成の差を生じた、また11～13歳に至ると10歳以下に比較し急速に T. 生成は増加した。成人においては停留側睾丸では 7.9 ± 2.2 (SD) %、反対側陰嚢内睾丸では 19.30 ± 0.00 (SD) %で明らかに停留側睾丸の T. 生成は低下が見られた。また正常例との間にも差の存在する事が強く推測された。

片山の実験については基質は自験例と同じ Prog. であるが、生成物についての詳細は明らかでない。Hamilton は自験例では検索しえない 3β -hydroxysteroid dehydrogenase についてしらべ停留睾丸においてこの酵素活性が減少傾向にあるとしている。しかし Hamilton の主張しているごとくこの酵素の減少が胎児睾丸にも同様

に認められることから直ちに停留化する原因であるとするのは疑問である。一方、吉田、大島の報告は3例ではあるが Pregnenolone, 及び 17α -OH-P の両者を基質として 17α -hydroxylase, 3β -hydroxysteroid dehydrogenase の低下及び T. 生成の減少をみている。自験例においては生検組織を用いるため最終産物である T. 生成率をもつて全経路の酵素活性の評価とみなしているわけであるが、自験例の結果ばかりでなく他の報告からも、停留率丸における steroid 生成能は低下している事は、明らかとなった。

(4) 思春期前の率丸間質細胞機能

尿中 17α -oxosteroid 値さらには、血中値 T. の測定結果から従来より10歳以下の思春期前の率丸は androgen を生成分泌していず内分泌学的には静止状態にあり、11～13歳頃より Leydig 細胞として急速に活動を開始するものと思われてきた。

ところが、自験例においては5～10歳において T. 生成率は停留側率丸 1.15 ± 1.20 (SD) %、反対側陰嚢内率丸では 5.05 ± 3.73 (SD) % と明らかに T. 生成がみられ、かつ両者の間に差が認められた。この事実は steroid 生成に関与する酵素が active である事を示し、基質が与えられる事によつて変換生成がおこなわれる事を示している。玉置⁴³⁾ (1973) によれば、ホルモンの生成には細胞自体の構造は必要なものではなくその生合成は細胞を構成している成分によりおこなわれる可能性をのべている。すなわち必ずしも Leydig 細胞に成熟していなくても steroid 生成が存在する可能性をのべている。

Folman⁴⁵⁾ (1973) は幼若ラットの率丸では間質細胞に 5α -reductase が存在し、生成された T. はこの酵素の作用により dihydrotestosterone (D.H.T) をへて、 4^4 -androstenediol に変換されてしまい、成熟期では間質細胞内の 5α -reductase は減少し精細管に 5α -reductase が増加して T. を D.H.T. に変換するとのべている。一方、松本ら⁴⁶⁾ (1972) は思春期前のラットで Prog, 17α -OH-P が 5α -reductase の作用をうけて側鎖が切れ 5α -reduced C_{19} -steroid を生成する 5α -reduced 経路を発見している。

また臨床面からは、Lee ら⁴⁷⁾ (1974) は小児の停留率丸症例の場合片側性であろうと両側性であろうと血中 LH のレベルは正常であり、もし上昇している場合にはそれは先天性率丸無形成 anorchia と考えてよいと発表した。また Penny ら⁴⁸⁾ (1970), Jenner ら⁴⁹⁾ (1972) 及び岩動ら⁵⁰⁾ (1972) も gonadal dysgenesis を有する小児

では同年齢の小児に比較し血中 gonadotropin のレベルは上昇していると報告している。

これらの事実は、いずれも小児の率丸は決して静止状態にあるのではなく steroid 生合成能が存在し、それらが中枢へ働きかけをしている証拠を示すものである。この小児における hypothalamus-pituitary-gonadal system については、Odell ら⁵¹⁾ (1971) によれば、hypothalamus の性ホルモンに対する感受性が成人と異なるという小児特有の調節機構が存在する可能性をのべている。この思春期前の調節機構については第3報で詳細に検討を加える予定である。

いずれにしても自験例の結果から、in vitro における検索ではあるが10歳以下の思春期前の小児率丸において T. 生成能が存在する事が証明された。

(5) steroid 生合成における年齢的变化

自験例においては反対側陰嚢内率丸では5歳より 5.05 ± 3.73 (SD) % と T. 生成は上昇し、さらに11～13歳では 17.00 ± 0.0 (SD) % となる。すなわち停留側率丸より、より正常に近いとみなされる反対側陰嚢内率丸では、停留側率丸と同様に0～4歳まではほとんど T. 生成は認められないが、5歳～10歳の間で明らかに T. 生成が認められている。また11～13歳の間で T. 生成の急速な増加がみられた。一方、血中 T. の年齢的变化と比較すると、10歳以下では 50ng/dl 以下 (穂坂ら, 1973)⁵²⁾, (今野ら, 1974)⁵³⁾ であり、血中 T. のレベルのみからは10歳以下における間質細胞の活動は見出し得ない。しかし11～13歳における血中 T. 値は T. 生成率と同様にこの年齢層において急上昇する。

少数例ながら正常に近いとみなした症例の T. 生成についてみると特に生後2週の率丸成熟奇形腫の反対側率丸では18.4%、2歳の陰嚢水腫症例では18.6%と著明な T. 生成がみられた。

これらの事実から出生後に T. 生成のピークが存在し、その後あるレベルに下降し、それから思春期のピークに徐々に上昇するのではないかと推測される。一方、Maguelone ら⁵⁴⁾ (1973) は、生後70～90日の間に血中 T. は約 200ng/dl のピークを持ち以後減少すると報告している。出生直後にピークが存在する事は一致しているようであるが、思春期までの変化については、血中 T. では急上昇するのに対し T. 生成率では徐々に増加し思春期にいたつてさらに上昇がみられるようである (表3, 5, 図3)。

ところで、図3にもみられるように steroid 生合成の

図3 Schematic Presentation of Aging Studies on Plasma Testosterone Concentration and Testosterone Biosynthesis in Testis

検索においては5歳より T. 生成の明らかな上昇が認められたが、血中 T. においては10歳以前には50ng/dl 以下であり明らかな T. 分泌としては認められない。この両者の差異については、2つの解釈がなされる。1つは睾丸内で、T. 生成がなされ実際に低いレベルではあるが、血中に T. が分泌されているとする考え方である。この場合、hypothalamus における androgen の receptor の感受性が高いため低い T. 値に対しても feed back 機構が作用する可能性が考えられ、他の考え方は睾丸内で T. 生成がなされるが、T. は直ちに D.H.T. より androstanediol⁴⁵⁾⁴⁶⁾ 或は androsterone⁷⁵⁾ (Inano et al, 1966) に変換され血中には T. は分泌されないとする考え方である。後者の場合でも androstanediol あるいは androsterone の biological action は T. と比較し若干低下はみられず、(Liao et al, 1970)⁷³⁾、(Vida, 1969)⁷⁴⁾ 十分 androgen として feed back 機構に作用する状態と考えられ、先にのべた小児にも存在する feed back 機構と矛盾しない。

(6) 反対側陰嚢内睾丸における steroid 合成

自験例において停留側睾丸は反対側陰嚢内睾丸と比較し5歳より T. 生成が低下する事実が明らかとなった。さらに著者は反対側陰嚢内睾丸と正常小児睾丸との T. 生成を検討してみた。ここでいう正常小児睾丸というのは、正常とみなした睾丸であつて真に正常ではない事は先にのべたごとくである。反対側陰嚢内睾丸では0~4歳では 0.66 ± 0.48 (SD) %であり5歳3.43%、6歳1.87%、7歳5.43%、8歳2.43%と5歳より8歳までの T. 生成は低く、9歳にいたつてはじめて12.1%へ上昇がみられる。一方、正常例では5歳では2.6%と低い6歳

では13.6%へ上昇がみられた。これは反対側陰嚢内睾丸の8歳までの T. 生成率をはるかに越える T. 生成率であり反対側陰嚢内睾丸では正常小児睾丸にくらべ T. 生成の低下が存在すると思われた。

また生後2週及び2歳の2例はそれぞれ18.4%、18.6%と著明な T. 生成の上昇がみられた。これは停留側睾丸2歳の1.72%の10倍以上の値であり、はるかに正常例睾丸では T. 生成が上昇しているわけである。この事実については反対側陰嚢内睾丸に対応する年齢の症例が得られていないため反対側陰嚢内睾丸と正常睾丸との比較をする事は困難である。

(7) 本症の治療方向

a) androgen と精子形成能

最近、androgen と精子形成能との関係が注目されている。Steinberger⁵⁶⁾ (1971) によると精子形成に最も重要な部分である減数分裂は androgen により完了するとのべている (図4)。

図4 Effect of Various Hormones on Spermatogenesis

また Folman⁴⁵⁾ は幼若ラットでは T. の活性型である D.H.T. が間質細胞で生成され直ちに排泄型である androstanediol に変換されるのに対し成熟ラットでは精細管での D. H. T. の生成が著明になるとのべている。

また Morse⁵⁷⁾ (1973) は、睾丸組織中の T. の減少と共に精子数が極度に減少した実験結果から精子形成には高濃度の T. が必要であることを示唆している。さらに Gan Jamら⁵⁸⁾ (1973) は副睾丸部精液中の T. 及び D.

図5 Androgen Transport and Receptor Mechanism

(HANSSON ET AL., 1974)

H.T. が末梢血中より高いレベルにある事を確認し、これは精子の成熟に高濃度の androgen が必要なためであるとしている。また Hansson⁶⁹⁾ (1973) も Sertoli 細胞に FSH が作用し androgen binding protein (A.B.P) を増加させその T. が DHT に変換し精細管における精子形成を促進すると発表した (図5)。

これらの考え方は従来の FSH が精子形成の主役であるという考え方を否定し実は androgen が主役であり、しかも精子形成能の維持には睾丸内に高濃度の T. が必要であること、そしてその濃度低下は直ちに精子形成低下に結びつくことを物語るものである。

さて自験例の結果から、停留睾丸においてはその間質細胞は停留側睾丸はもちろん反対側陰嚢内睾丸においても機能低下が存在する事が強く推測された。停留睾丸は本来 dysgenesis といわれ従つて本症の精子形成能の低下は精細管自身の dysgenesis に基因するとも考えられるが、先にのべた事実からそればかりではなく間質細胞機能低下も大きい要因を占めると考える必要がある。

Morse⁵⁷⁾ によれば、睾丸組織中の T. 濃度は末梢血中の100倍にも及ぶとされ、一方穂坂ら⁶⁰⁾ (1975) によれば二次性徴発現に要求される末梢血中 T. はそれほど高いものは必要ないだろうといわれる。

従つて、停留睾丸においても末梢血中 T. が正常範囲にあり二次性徴が正常であつても、自験例の結果から証明されたごとくおそらく睾丸組織中の T. 濃度低下のために精子形成能の低下を招いている可能性は十分に存在し本症の今後の治療方向を示唆するものである。

b) 治療の対象としての反対側陰嚢内睾丸

片側性停留睾丸においては、その不妊率をみると表6 (McCollum, 1935)⁶¹⁾, (Hansen, 1949)⁶²⁾, (Mai-

表6 Fertility in Unilateral Cryptorchids Treated by Prepubertal Orchidopexy

	No. of cases	No. of fertile
McCollum (1935)	54	51
Hansen (1949)	36	15
Maitland (1953)	14	11*
Hand (1955)	12	11*
Scott (1962)	3	3
Kreibich (1973)	45	16
Madersbacher (1972)	36	9
Total	200	100 (50.0%)

* Fertility based on reported paternity.

land, 1953)⁶³⁾, (Hand, 1955)⁶⁴⁾, (Scott, 1962)⁶⁵⁾, (Kreibich, 1973)⁶⁶⁾, (Madersbacher, 1972)⁶⁷⁾のごとくであり思春期前に睾丸固定術を施行した場合でもその統計は50%であり想像以上に低い事実が存在する (表6)。

これらの臨床的事実の他に反対側陰嚢内睾丸の変化に注目した報告がみられる。

和久¹⁴⁾は、思春期後の12例の片側性停留睾丸症例についてその精液所見は、Normospermie 3例, Hypospermie 4例, Azospermie 3例であり、その反対側陰嚢内睾丸の組織所見としては disorganization, Sertoli cell only hypospermatogenesis がみられたとしている。

また Hecker ら⁴⁾は、片側性停留睾丸について停留側及び反対側陰嚢内睾丸双方の睾丸の組織像を比較し5歳未満では両者の間に差はないが6~10歳では年齢相当の発育を示すものが、停留側で9%, 反対側では43%であるという。さらに11~15歳になると反対側陰嚢内睾丸で正常の発育段階にあるのは36%であるとのべている。また Atkinson⁶⁸⁾ (1973) は、guinea pig を使つて片側性実験的停留睾丸をつくり手術前後の反対側陰嚢内睾丸の精細管の変化を検討したところ手術前後にその成熟の程度は全く正常であつたという。さらに Atkinson は、ヒト片側性停留睾丸においてはその反対側陰嚢内睾丸にしばしば不完全な発育が認められたことからヒトの場合には、片側性停留睾丸症例であつても停留側及び反対側睾丸共に先天性に異常が存在することを指摘している。

片側性停留睾丸症例の不妊の割合と、これらの事実から反対側陰嚢内睾丸の精子形成能は、従来考えられてきたごとくに全く正常である可能性は否定されるべきであると考えられる。

さらに自験例の結果より反対側陰嚢内睪丸においても T. 生合成能の低下が存在している事は前項でのべたごとくその精子形成能の低下とは全く無関係とは思えない。

本症の治療については従来停留側睪丸のみを対象にして手術前後の精子形成能を問題にしてきた。そしてそれがあたかも停留側睪丸のみ精液所見であり妊孕力のごとくに解釈されて来た。しかしそれは実は両側睪丸の総合的結果でありむしろ機能のよいと考えられる反対側陰嚢内睪丸の精子形成能を主に反映していると考えるべきであろう。

従つても精子減少が存在しているときにはそれは停留側睪丸のみの責任ではなく、反対側陰嚢内睪丸にも責を求めらるべきである。

また手術(睪丸固定術)を施行したために精液所見に改善が認められた場合には、手術が反対側陰嚢内睪丸に対して手術をしない場合よりも何らかの機序によつて良い影響を与えた結果と解釈すべきであろう。なぜなら、睪丸固定術により最大限に停留側睪丸の機能を保持しえたとしても反対側陰嚢内睪丸よりもよい精子形成能を得られるとは思えないからである。

停留睪丸の発生原因説は、すでに機械的下降障害説よりも先天異常説が広く認められている。すなわち Schöval⁶⁹⁾ (1954) は congenital dysgenesis であるとのべ、昼間⁷⁾は睪丸、副睪丸の附着異常から congenital feminization の一種だとのべている。

これらの事実を前提にして反対側陰嚢内睪丸の変化は何に基因すると考えるべきであろうか。本来両側共 dysgenesis であり、その変化の軽微であるのが反対側陰嚢内睪丸であるのか、あるいは二次的に停留側睪丸より何らかの影響を受けて機能低下をしたのが反対側陰嚢内睪丸なのであろうか。後者の場合、さらに二次的影響として hormonal であるのか、あるいは immunological であるのか非常に興味のもたれる点である。Bergada⁷⁰⁾ (1970)は、一側の睪丸に heat injury を与えたところ、3週間後に反対側睪丸精細管に萎縮がみられたと報告している。Shirai ら⁷¹⁾ (1966)は、実験的に一方の睪丸を停留化すると、反対側陰嚢内睪丸に酵素学的に変化が出現し停留状態を解除するとその変化が元に復すると報告している。これらの事実から、二次的な影響も全く否定する事は出来ない。

この反対側陰嚢内睪丸の変化の原因が解明されれば最初から停留側睪丸に見切りをつけるか、あるいは反対側

睪丸に悪影響を及ぼさぬように剔除あるいは、固定術などの治療をすればよいかが決定されるであろう。

すなわち、反対側陰嚢内睪丸に対する影響を出来るだけ少くする事に努力したうえで反対側陰嚢内睪丸に対し治療をおこなう事が必要である。要は治療の最終の対象を従来の停留側睪丸そのものから反対側陰嚢内睪丸へ向けようという事である。その上で先にのべたごとく適切な内分泌治療をも施行されるべきであろうと考える。

結 論

片側性停留睪丸における間質細胞機能をみるため手術時、採取した生検組織を用い androgen 生合成能を検索した。その結果

1. 10歳以下の思春期前の小児睪丸において steroid 生合成が存在する事が認められた。従来一般に思春期前においては静止状態にあると思われていたが、小児においても steroid 生合成は active である事を強調した。

2. 停留側睪丸は反対側陰嚢内睪丸に比較し5歳より T. 生成率は低下し、その低下は成人に至るまで存在する。

3. 思春期前の正常小児睪丸との比較では反対側陰嚢内睪丸は、正常小児睪丸よりも T. 生成の低下が強く推測された。

4. 精子形成の主役は androgen である事をのべ、睪丸組織中の T. 濃度の低下が、本症においても不妊の有効な原因となる可能性をのべた。

5. 反対側陰嚢内睪丸の精子形成能は正常ではない事実をあげ、その間質細胞機能低下とあわせてその変化の原因によつて本症の治療方針が決まることをのべ、今後は反対側陰嚢内睪丸も治療の対象とすべき事を強調した。

この論文の要旨は、第60, 61, 63回日本泌尿器科学会総会、第12回日本先天異常学会総会、第10回日本小児外科学会総会、第48回日本内分泌学会総会及び第20回日本不妊学会総会において講演した。

(本文中における steroid の略称)

Prog.: progesterone

17 α -OH-P.: 17 α -hydroxyprogesterone

4'-A'dione: 4'-androstenedione

T.: testosterone

16 α -OH-P: 16 α -hydroxyprogesterone

20 α -DHP: 20 α -dihydroprogesterone

DHT: dihydrotestosterone

文 献

- 1) 公平昭男：日泌尿会誌，投稿中。
- 2) 昼間 哲：日泌尿会誌，50, 679, 1959.
- 3) Cooper, E.R.A.: J. Anat., **64**, 5, 1929.
- 4) Hecker, W.C., Hienz, H.A., Daum, R. and Hollman, G.: Dtsch. Med. Wshr., **92**, 786, 1967.
- 5) Nelson, W.O.: Recent. Progr. Hormone Rec., **6**, 29, 1951.
- 6) Robinson, J.N. and Engel, E.T.: J. Urol., **71**, 726, 1954.
- 7) Hinman, F.: Amer. J. Surg., **90**, 381, 1955.
- 8) Sniffen, R.C.: Ann. N. Y. Acad. Sci., **55**, 609, 1952.
- 9) Hand, J.R.: J.A.M.A., **164**, 1185, 1957.
- 10) Schwartz, J.W. and Reed, J.F.: J. Urol., **76**, 429, 1956.
- 11) Wangenstein, O.H.: Arch. Surg., **14**, 663, 1927.
- 12) Rea, C.E.: Arch. Surg., **44**, 27, 1942.
- 13) 大田黒和生：手術，**22**, 1236, 1968.
- 14) 和久正良：日泌尿会誌，48, 149, 1957.
- 15) Engel, E.T.: Endocrinology, **16**, 513, 1932.
- 16) Charny, C.W.: J. Urol., **83**, 697, 1960.
- 17) Willkins, L.: The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorder at Childhood and adolescence, p. 566, C.C. Thomas Co., London, 1955.
- 18) Daniel, D.F.: Abnormal Sexual Development, p. 146, Saunders Co., Philadelphia, London, Toront, 1969.
- 19) Williams, R.H.: Textbook of Endocrinology, 5th ed., p. 357, W.B. Saunders, Co., Philadelphia, London, Toront, 1974.
- 20) Nelson, W.O.: Anat. Rec., **54**, 30 (Suppl.), 1934.
- 21) Hanes, F.M. and Hooker, C.W.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **35**, 549, 1936.
- 22) Mancini, R.E., Rosemberg, E., Cullen, M., Lavieri, J.C., Vilar, O., Bergada, C. and Ardrada, J.A.: J. Clin. Endocr., **25**, 927, 1965.
- 23) Baillie, A.H. and Mark, W.S.: J. Endocr., **35**, 239, 1966.
- 24) 落合京一郎：日泌尿会誌，56, 923, 1965.
- 25) Sengoku, K.: Bull. Tokyo. Med. Dent. Univ., **14**, 51, 1967.
- 26) Roland, C.L.: Invest. Urol., **3**, 498, 1966.
- 27) Hadziselmovic, F. and Seguchi, H.: Z. Kinderchir., **12**, 376, 1973.
- 28) 近藤猪一郎：日泌尿会誌，53, 11, 1962.
- 29) Frasier, S.D.: J. Clin. Endocr., **29**, 1404, 1969.
- 30) Wieland, R.G.: Amer. J. Med. Sci., **259**, 358, 1970.
- 31) 丹田 均：日泌尿会誌，62, 925, 1971.
- 32) 穂坂正彦，西村隆一，長田尚夫，牧野拓雄：ホと臨床，**20**, 583, 1972.
- 33) 穂坂正彦，西村隆一，高井修道：横浜医学，**24**, 47, 1973.
- 34) 今野 稔，穂坂正彦，西村隆一，高井修道：日泌尿会誌，65, 637, 1974.
- 35) Carlorbe, P. Toubanc, J.E., Job, J.C., Scholler, R., Roger, M. et Castanier, M.: Annales d Endocrinologie (Paris), **35**, 177, 1974.
- 36) Huseby, R.A., Dominguez, O.V. and Samuels, L.T.: Recent Progress in Hormone Rec., 17, 1961.
- 37) Ono-Imai, K.: The Gumma J. of Med. Sci., **16**, 122, 1968.
- 38) Inano, H. and Tamaoki, B.: Endocrinology, **83**, 1074, 1968.
- 39) Abraham, V.R., Born, H.J., Collischonn, G., Dericks-Tan, J.S.E. und Taubert, H.D.: Endocrinologie, Band 62, Heft 3, 368, 1973.
- 40) 片山 喬：日泌尿会誌，53, 55, 1962.
- 41) Hamilton, W. and Grant, J.C.: Acta Endocr. (Kbh) Suppl., **138**, 72, 1969.
- 42) 吉田謙一郎，大島博幸：日本内分泌学会東部部会，1973, 2, 東京.
- 43) 玉置文一：日本内分泌会誌，49, 105, 1973.
- 44) Shirai, M., Matsushita, M., Kagayama, M., Ichijo, S. and Takeuchi, M.: Tohoku J. Exp. Med., **90**, 363, 1966.
- 45) Folman, Y.: Endocrinology, **92**, 41, 1973.
- 46) 松本 圭史，山田盛男，安江俊二：ホと臨床，**20**, 1035, 1972.
- 47) Lee, P.A., Hoffman, W.H., White, J.J., Engel, R.M.E. and Blizzard, R.M.: Am. J. Dis. Child, **127**, 530, 1974.
- 48) Penny, R., Guyda, H.J., Baghdassarian, A., Johanson, A.J. and Blizzard, R.M.: J. Clin. Invest., **49**, 1847, 1970.
- 49) Jenner, M.R., Kelch, R.P., Kaplan, S.L. and Grumbach, M.M.: J. Clin. Endocr., **34**, 521, 1972.
- 50) 岩動孝一郎，福谷恵子，木下健二，高安久雄，松本 泰，若林克己，玉置文一：第20回日本内分泌学会東部部会総会，1972.
- 51) Odell, W.D. and Meyer, L.: Physiology of Reproduction, p. 95, the Mosby Co., Saint Louis, 1971.
- 52) 穂坂正彦，西村隆一，高井修道：横浜医学，**24**, 47, 1973.
- 53) 今野 稔，穂坂正彦，西村隆一，高井修道：日泌尿会誌，65, 637, 1974.

- 54) Maguelone, G.F., Cathiard, A.M. and Bertrand, J.A.: J. Clin. Endocr. Metab., **37**, 148, 1973.
- 55) 穂坂正彦, 今野 稔, 西村隆一, 高井修道: ホと臨床, **22**, 709, 1974.
- 56) Steinberger, E.: Physiol. Rev., **51**, 1, 1971.
- 57) Morse, H.C.: J. Clin. Endocr. Metab., **37**, 882, 1973.
- 58) Ganjam, V.K. and Amann, R.P.: Acta Endocr., **74**, 186, 1973.
- 59) Hansson, V.: Nature, New Biol., **246**, 56, 1973.
- 60) 穂坂正彦, 西村隆一, 今野 稔, 岩崎 皓, 高井修道: 産婦人科の世界, **27**, 53, 1975.
- 61) McCollum, D.W.: Arch Surg., **31**, 290, 1935.
- 62) Hansen, T.S.: Proc. R. Soc. Med., **42**, 645, 1949.
- 63) Maitland, A.I.L.: Glas. Med. J., **34**, 170, 1953.
- 64) Hand, J.R.: Trans. Amer. Ass. Gen.-Urin. Surg., **47**, 9, 1955.
- 65) Scott, L.S.: Proc. Roy. Soc. Med., **55**, 1047, 1962.
- 66) Kreibich, H. and Kostler, H.: Dtsch. Gesundh.-Wes., **28**, 67, 1973.
- 67) Madersbacher, H., Kövesdi, S. und Frick, J.: Der Urologie, A **11**, 210, 1972.
- 68) Atkinson, P.M.: Brit. J. Surg., **60**, 258, 1973.
- 69) Schoval, A.R.: Am. J. Med., **16**, 346, 1954.
- 70) Bergada, C.: Male Fertility and Sterity, edited by Mancini, R.E. and Martini, L., p. 311, Academic Press, London, New York, Sanfrancisco, 1970.
- 71) Slaunwhite, W.R. Jr. and Samuels, L.T.: J. Biol. Chem., **220**, 341, 1956.
- 72) Axelrod, L.R.: Biochim. Biophys. Acta., **97**, 551, 1965.
- 73) Liao, S. and Fang, S.: Vitamins and Hormones, **27**, 17, 1970.
- 74) Vida, J.A.: Chemistry and Pharmacology, New York, Academic Press, 1969.
- 75) Inano, H. and Tamaoki, B.: Endocrinol., **79**, 579, 1966.

(1976年4月14日受付, 特別掲載)